

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

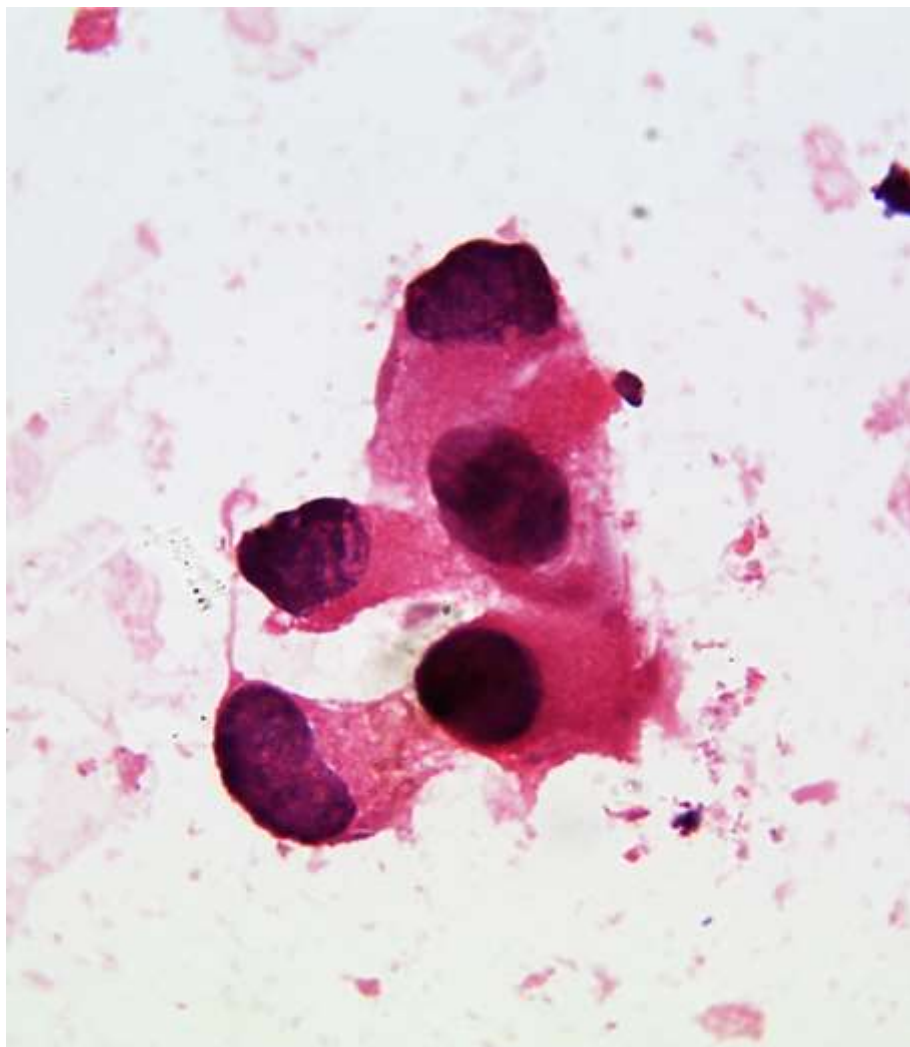
В.И.Новик, А.В.Владимирова

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ
Санкт-Петербург

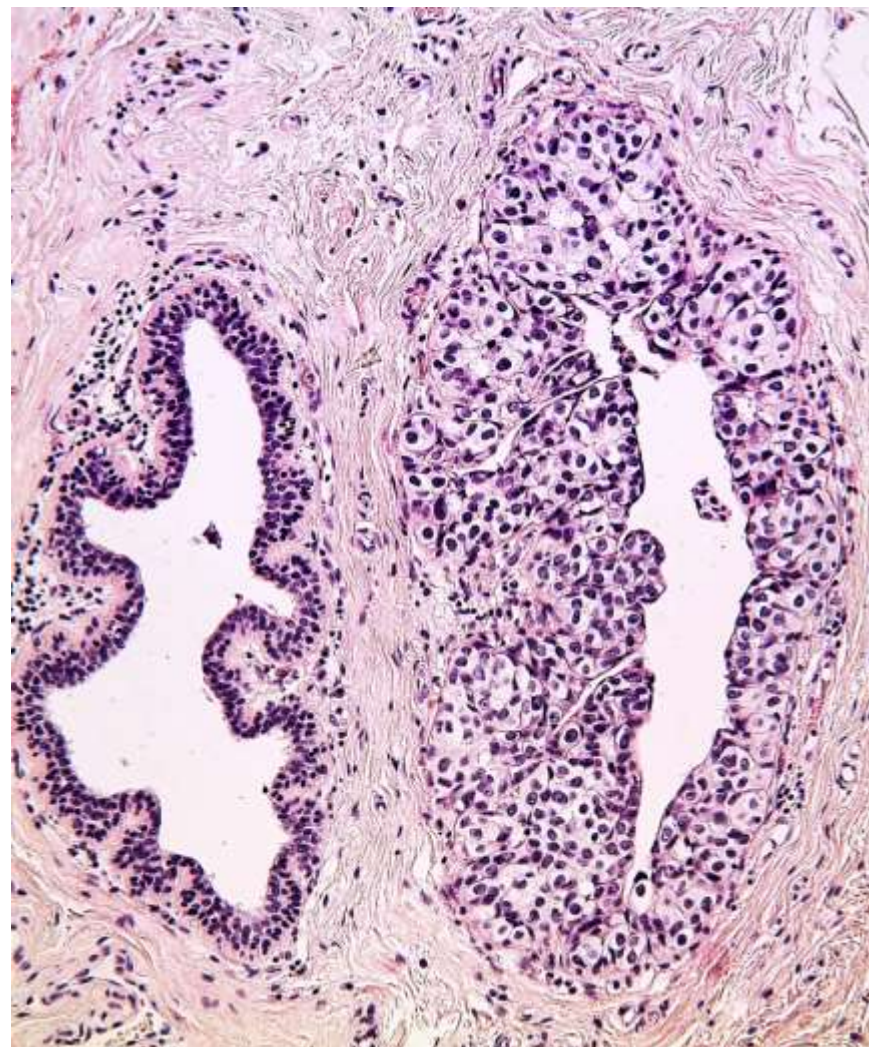
Доклад на 11 Всероссийском съезде РАКЦ, Звенигород, 10.10.15

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Цитоморфологические признаки атипической гиперплазии и начального рака молочной железы недостаточно разработаны, что нередко является причиной ложно-положительных и ложно-отрицательных заключений.

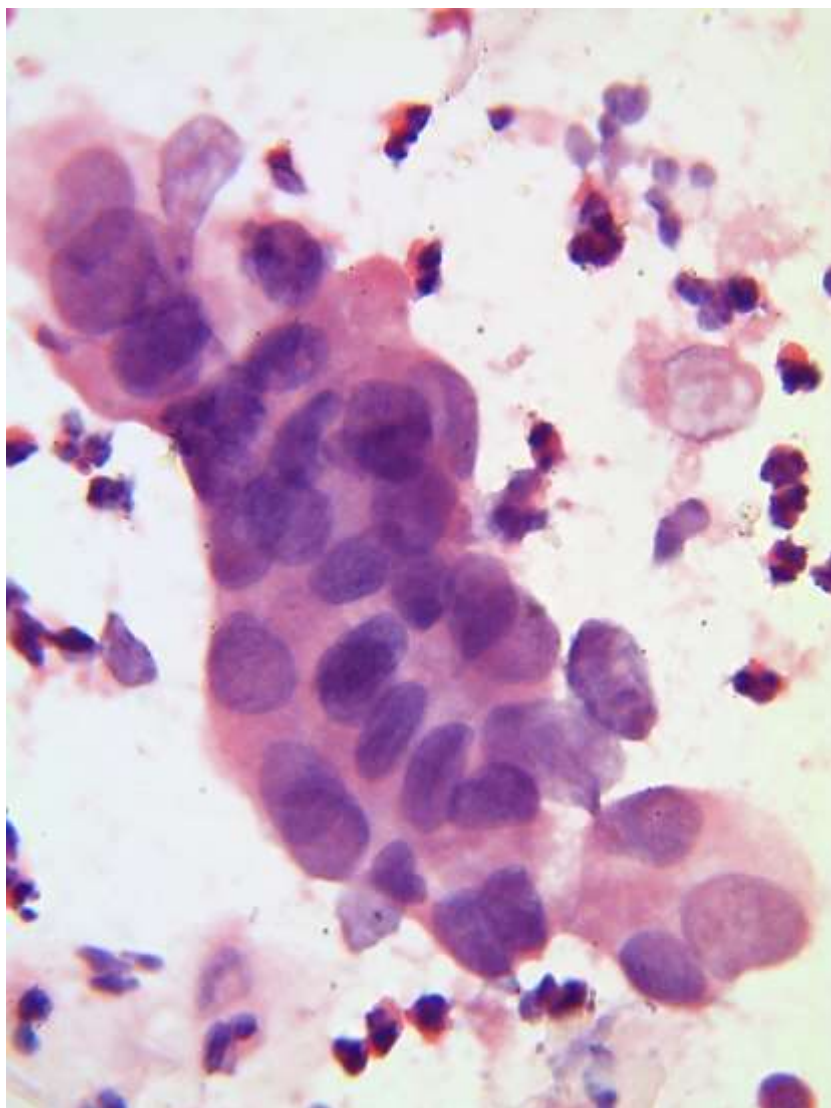


Мазок материала ТИАБ, первоначальное цитологическое заключение – группы клеток рака.

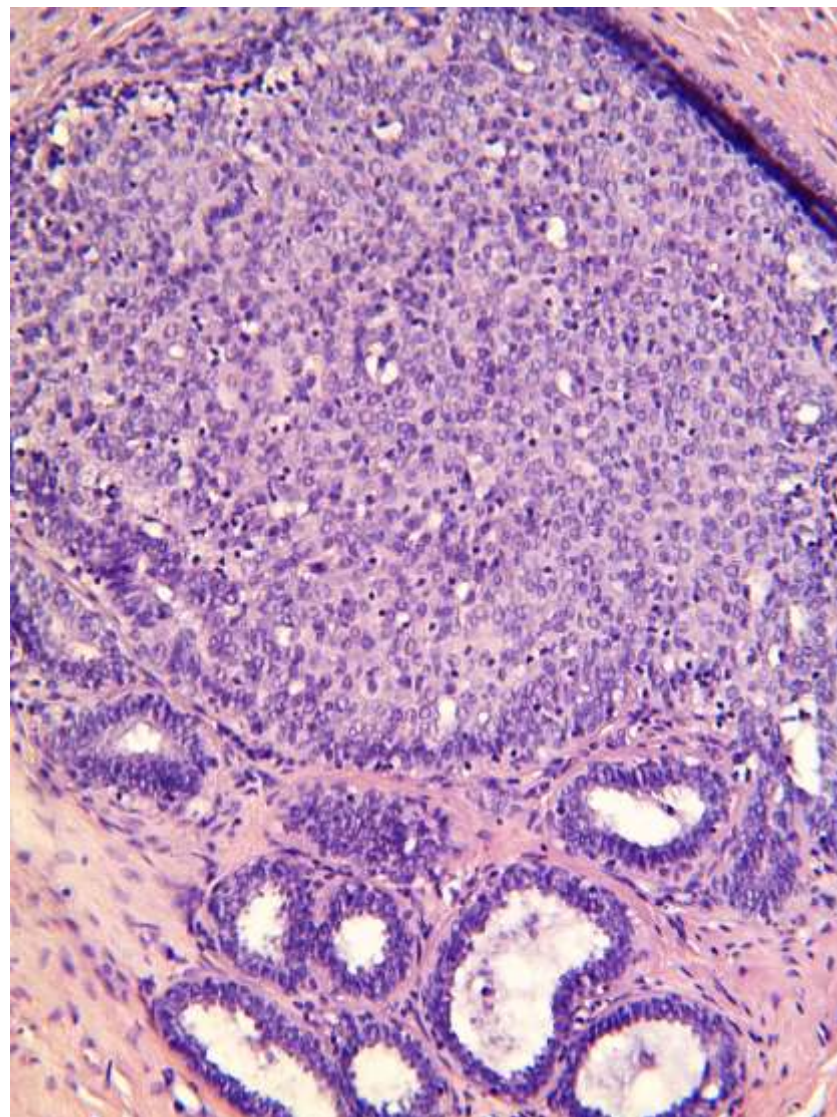


Гистологический срез операционного материала, гистологическое заключение – простая гиперплазия протокового эпителия.

Окончательная оценка – атипичная гиперплазия эпителия.

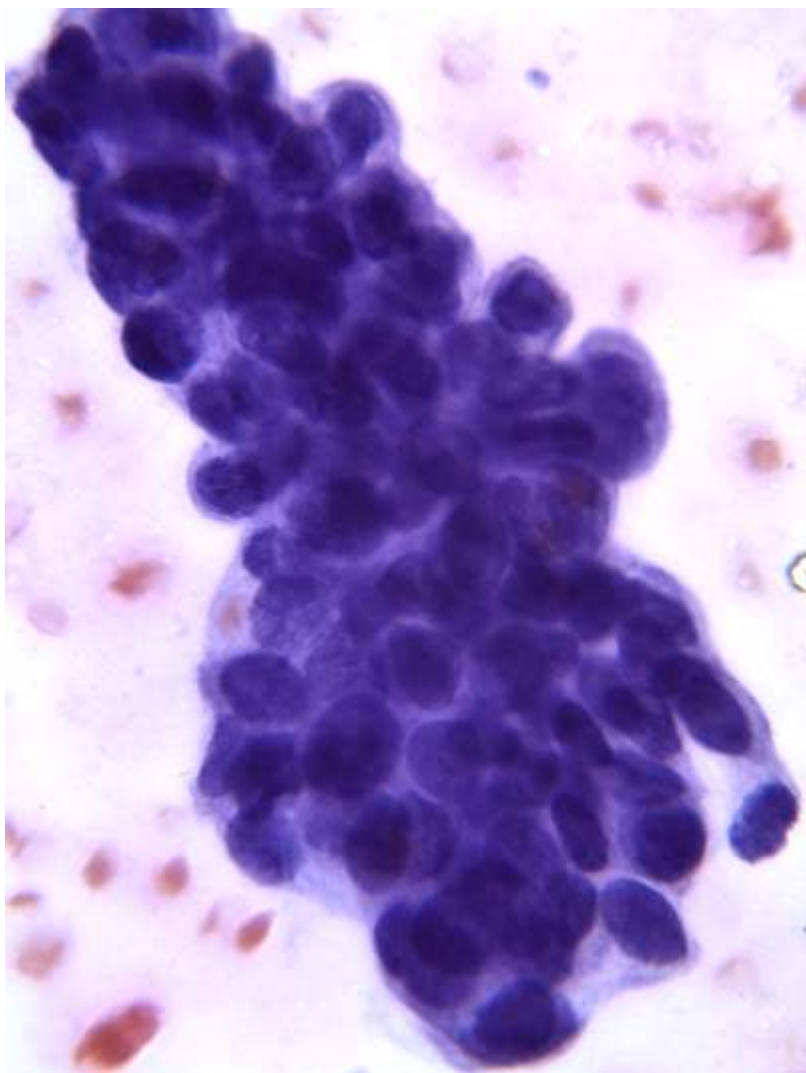


Мазок материала ТИАБ – первоначальное цитологическое заключение – комплексы клеток аденокарциномы.



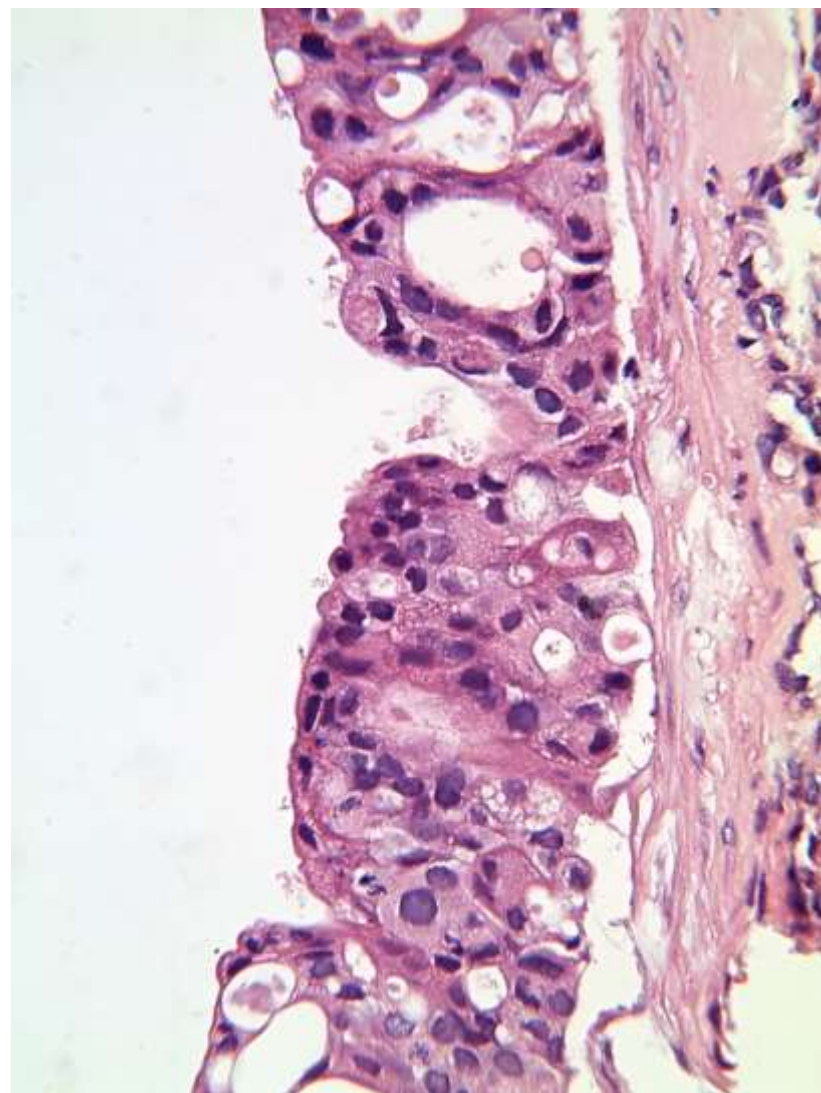
Гистологический срез операционного материала, гистологическое заключение – склерозирующий аденоз.

Окончательная оценка – атипическая гиперплазия эпителия.



Мазок материала ТИАБ – первоначальное цитологическое заключение – комплексы клеток аденокарциномы.

Окончательная оценка – атипичная гиперплазия эпителия.



Гистологический срез операционного материала, гистологическое заключение – киста молочной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является разработка критериев дифференциальной цитоморфологической диагностики атипической гиперплазии и начального рака молочной железы с использованием цито - гистологических сопоставлений и морфо-денситометрического анализа ядер атипических эпителиальных клеток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведены ретроспективные цито-гистологические сопоставления с параллельным пересмотром препаратов у 28 пациентов.

Таблица 1.

Количество обследованных пациентов и измеренных ядер в различных группах наблюдений

Морфологический диагноз	Количество пациентов	Количество измеренных ядер
Атипическая протоковая гиперплазия	8	730
Протоковая карцинома in situ	8	872
Дольковая карцинома in situ	5	598
Протоковая папиллома	2	259
Интрадуктальный папиллярный рак	2	196
Инвазивный папиллярный рак	3	384
ВСЕГО	28	3039

С помощью цифровой камеры BMR-1340 LM-DE (фирма EZ-experts, Россия) черно-белые изображения ядер атипических эпителиальных клеток молочной железы в цитологических мазках, окрашенных гематоксилином и эозином, записывали в формате BMP при увеличении объектива 40x (МИ) и стабилизированном освещении.

Параметры ядер атипических клеток (площадь ядра, оптическая плотность окраски, интегральная оптическая плотность и др.) определяли с помощью программы ВидеоТест Морфо 5.2.

Для статистического анализа полученных данных использовали программу Statgraphics Plus 5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Атипическая протоковая гиперплазия

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	108,65	0,30	2728,87
2	130,47	0,19	2178,39
3	121,03	0,23	2493,47
4	92,22	0,25	2062,05
5	84,78	0,23	1659,65
6	92,66	0,16	1336,22
7	79,71	0,26	1841,58
8	89,26	0,29	2232,115
M±m	95,67 +/- 2,66	0,235 +/- 0,004	1947,62 +/- 58,77

Протоковая карцинома in situ

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	75,79	0,20	1351,96
2	61,87	0,22	1175,26
3	79,26	0,23	1605,94
4	179,28	0,24	3778,87
5	168,56	0,25	3592,71
6	126,37	0,27	3035,19
7	144,14	0,31	3835,15
8	147,86	0,24	3094,31
M±m	121,37 +/- 3,80	0,245 +/- 0,003	2647,54 +/- 88,23

Дольковая карцинома in situ

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	74,22	0,22	1425,12
2	65,07	0,21	1114,29
3	56,29	0,25	1139,07
4	93,22	0,26	2026,54
5	77,92	0,24	1645,75
M±m	73,68 +/- 2,8	0,233 +/- 0,004	1474,49 +/- 58,03

Средняя площадь ядер

ПКИС > АПГ > ДКИС (p<0,05)

УНДПКИС > АПГ > ДКИС > ВДПКИС (p<0,05)

Средняя оптическая плотность

ПКИС > АПГ = ДКИС (p<0,05)

УНДПКИС > АПГ = ДКИС > ВДПКИС (p<0,05)

Средняя интегральная оптическая плотность

ПКИС > АПГ > ДКИС (p<0,05)

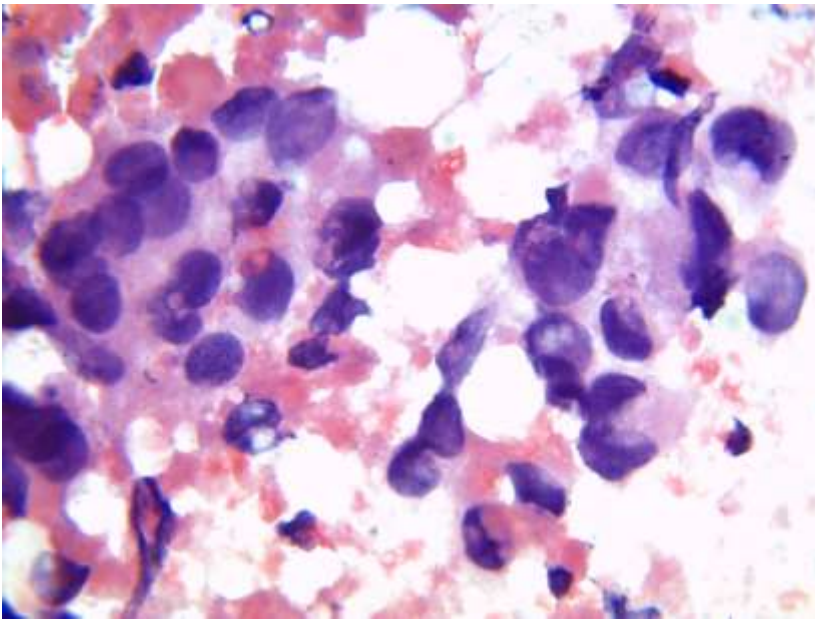
УНДПКИС > АПГ > ДКИС > ВДПКИС (p<0,05)

ВДПКИС (G1)

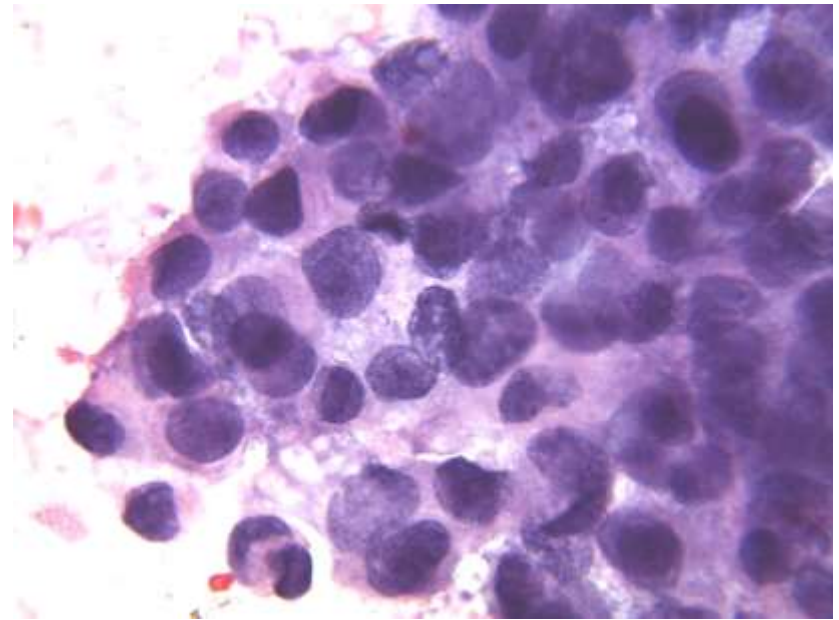
№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	75,79	0,20	1351,96
2	61,87	0,22	1175,26
3	79,26	0,23	1605,94
M±m	71,59 +/- 1,99	0,218 +/- 0,003	1360,99 +/- 32,72

УНДПКИС (G2,G3)

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	179,28	0,24	3778,87
2	168,56	0,25	3592,71
3	126,37	0,27	3035,19
4	144,14	0,31	3835,15
5	147,86	0,24	3094,31
M±m	151,68 +/- 4,35	0,262 +/- 0,003	3430,86 +/- 91,08



АГ



ДКИС

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1 АГ	92,22	0,25	2062,05
2 ДКИС	93,22	0,26	2026,54

Средняя площадь ядер, ОП, ИОП

АГ = ДКИС ($p < 0,05$)

Стандартные отклонения площади ядер

АГ = 23,07

ДКИС = 42,9

} различие достоверно ($p = 0,001$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Протоковая папиллома

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	60,05	0,26	1349,12
2	56,41	0,26	1288,40
M±m	58,13 +/- 2,26	0,261 +/- 0,004	1317,24 +/- 45,53

Внутрипротоковый папиллярный рак

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	47,12	0,23	949,22
2	52,57	0,28	1299,20
M±m	48,84 +/- 2,33	0,249 +/- 0,005	1059,93 +/- 48,98

Инвазивный папиллярный рак

№	Площадь (мкм ²)	ОП	ИОП (усл. ед.)
1	78,47	0,16	1069,46
2	80,95	0,21	1475,58
3	59,87	0,24	1221,56
M±m	73,53 +/- 2,04	0,200/- 0,004	1260,82 +/- 31,46

Средняя площадь ядер

ИПР > ПП > ИДПР (p<0,05)

Средняя оптическая плотность

ПП > ИДПР > ИПР (p<0,05)

Средняя интегральная оптическая плотность

ПП > ИПР > ИДПР (p<0,05)

Данные морфо-денситометрических измерений в различных группах наблюдений ($M \pm m$)

Параметры	АПГ	ВДПКИС	УНДПКИС	ДКИС	ВПП	ВППР	ИПР
Площадь (мкм ²)	95,67 +/- 2,66	71,59 +/- 1,99	151,68 +/- 4,35	73,68 +/- 2,8	58,13 +/- 2,26	48,84 +/- 2,33	73,53 +/- 2,04
Периметр (мкм)	35,79 +/- 0,50	31,25 +/- 0,47	44,88 +/- 0,63	31,59 +/- 0,64	28,48 +/- 0,58	26,33 +/- 0,69	31,63 +/- 0,49
Мак. диаметр (мкм)	12,77 +/- 0,18	11,15 +/- 0,18	15,97 +/- 0,24	11,24 +/- 0,24	10,58 +/- 0,21	9,80 +/- 0,29	11,35 +/- 0,21
Мин. диаметр (мкм)	9,76 +/- 0,15	8,62 +/- 0,14	12,30 +/- 0,20	8,73 +/- 0,19	7,34 +/- 0,18	6,67 +/- 0,19	8,68 +/- 0,14
ОП (отн. ед.)	0,235 +/- 0,004	0,218 +/- 0,003	0,262 +/- 0,003	0,233 +/- 0,004	0,261 +/- 0,004	0,249 +/- 0,005	0,200 +/- 0,004
ИОП (усл. ед.)	1947,62 +/- 58,77	1360,99 +/- 32,72	3430,86 +/- 91,08	1474,49 +/- 58,03	1317,24 +/- 45,53	1059,93 +/- 48,98	1260,82 +/- 31,46

Примечание: АПГ – атипическая протоковая гиперплазия, ВДПКИС – высокодифференцированная протоковая карцинома in situ, УНДПКИС – умеренно- и низкодифференцированная протоковая карцинома in situ, ДКИС – дольковая карцинома in situ, ВПП – внутрипротоковая папиллома, ВППР – внутрипротоковый папиллярный рак, ИПР – инвазивный папиллярный рак.

Как видно из табл., наиболее высокие морфометрические и денситометрические показатели ядер атипических клеток отмечены при УНДПКИС по сравнению с АПГ и при АПГ по сравнению с ВДПКИС ($p < 0,05$). При АПГ все параметры имели значительно более высокие показатели по сравнению с ДКИС, за исключением ОП ($p > 0,05$). Не отмечено существенных различий морфометрических показателей ядер атипических клеток при ДКИС, ВДПКИС и ИПР, однако денситометрические параметры (ОП и ИОП) были более высокими при ДКИС по сравнению с ВДПКИС и ИПР ($p < 0,05$).

При ВПП все морфометрические и денситометрические показатели ядер имели меньшие значения, чем при ИПР, но большие значения, чем при ВППР ($p < 0,05$). Небольшое количество наблюдений в этих группах требует проведения дальнейших исследований.

Выявленные морфо-денситометрические различия в исследованных группах наблюдений могут быть использованы, в совокупности с другими цитоморфологическими признаками, для характеристики цитологических картин при атипической гиперплазии и начальных раках молочной железы.

При **атипической гиперплазии эпителия** ядра атипических клеток укрупнены, интенсивность их окраски варьирует от слабой до умеренной, хроматин однородный, цитоплазма обильная. Значительное укрупнение ядер может служить причиной ложно-положительных цитологических заключений в отношении рака.

При **протоковой и дольковой карциноме in situ** ядра опухолевых клеток имеют такие же размеры, как при атипической гиперплазии, или значительно более крупные, окрашиваются более интенсивно, структура хроматина более грубая, цитоплазма скудная, отмечается увеличение ядерно-цитоплазматического отношения. При высокодифференцированных опухолях (G1) цитометрические параметры имеют значительно более низкие значения, чем при умеренно- (G2) или низкодифференцированных (G3) и даже чем при атипической гиперплазии эпителия.

Морфометрические показатели ядер атипических клеток при **внутрипротоковой папилломе** были значительно более низкими, чем при **инвазивном папиллярном раке**, но значительно превышали таковые при **внутрипротоковой папиллярной карциноме**.

Вместе с тем, морфометрические показатели при атипической гиперплазии эпителия и начальном раке молочной железы в ряде случаев перекрывают друг друга, что является причиной трудностей дифференциальной цитоморфологической диагностики и нередко заставляет формулировать цитологическое заключение в предположительной форме.

ВЫВОДЫ

- Проведенное исследование показало, что морфометрические параметры ядер клеток при атипичной гиперплазии и начальном раке молочной железы в ряде случаев перекрывают друг друга, что создает трудности при дифференциальной цитологической диагностике.
- Проведение цито-гистологических сопоставлений с пересмотром препаратов способствует уточнению критериев цитоморфологической диагностики.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

P.S.

Данные морфо-денситометрических измерений в различных группах наблюдений ($M \pm m$)

Группы наблюдений	Площадь (мкм ²)	Периметр (мкм)	Д. макс. (мкм)	Д. мин. (мкм)	ОП (отн. ед.)	ИОП (усл. ед.)
ДО	45,34 +/- 1,47	24,27 +/- 0,38	8,85 +/- 0,14	6,65 +/- 0,12	0,27 +/- 0,004	1044,26 +/- 26,23
АПГ	95,67 +/- 2,66	35,79 +/- 0,50	12,77 +/- 0,18	9,76 +/- 0,15	0,235 +/- 0,004	1947,62 +/- 58,77
ВДПКИС	71,59 +/- 1,99	31,25 +/- 0,47	11,15 +/- 0,18	8,62 +/- 0,14	0,218 +/- 0,003	1360,99 +/- 32,72
УНДПКИС	151,68 +/- 4,35	44,88 +/- 0,63	15,97 +/- 0,24	12,30 +/- 0,20	0,262 +/- 0,003	3430,86 +/- 91,08
ДКИС	73,68 +/- 2,8	31,59 +/- 0,64	11,24 +/- 0,24	8,73 +/- 0,19	0,233 +/- 0,004	1474,49 58,03
ИДР	77,51 +/- 2,35	32,00 +/- 0,45	11,57 +/- 0,17	8,74 +/- 0,16	0,21 +/- 0,005	1427,85 +/- 42,26
ПР G1	52,60 +/- 1,74	26,84 +/- 0,72	9,80 +/- 0,32	7,19 +/- 0,14	0,27 +/- 0,003	1276,4 +/- 37,30
ПР G2	80,79 +/- 3,024	32,76 +/- 0,61	11,92 +/- 0,22	8,80 +/- 0,18	0,23 +/- 0,004	1580,83 +/- 43,71
ПР G3	104,72 +/- 5,62	37,09 +/- 0,95	13,31 +/- 0,34	10,09 +/- 0,27	0,26 +/- 0,004	2458,61 +/- 140,97
ВПП	58,13 +/- 2,26	28,48 +/- 0,58	10,58 +/- 0,21	7,34 +/- 0,18	0,261 +/- 0,004	1317,24 +/- 45,53
ВППР	48,84 +/- 2,33	26,33 +/- 0,69	9,80 +/- 0,29	6,67 +/- 0,19	0,249 +/- 0,005	1059,93 +/- 48,98
ИПР	73,53 2,04	31,63 +/- 0,49	11,35 +/- 0,21	8,68 +/- 0,14	0,200 +/- 0,004	1260,82 +/- 31,46